Aus der Kinderklinik der Staatlichen Akademie
für praktische Medizin, Danzig
(Direktor Prof. Dr. A. Adam)

Zur Frage der unspezifischen Erkrankungen in der Rekonvalescenz der Diphtherie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilian-Universität München

Vorgelegt von
cand. med. Hedwig Gerbe aus Hüsten i. Westf.

Druck Osw. Meinel, Zwickau Sa.

1939

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilian-Universität München

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Februar 1939

Zur Frage der unspezifischen Erkrankungen in der Rekonvaleszenz der Diphtherie.

Lorenz und **Hassmann** haben das Augenmerk auf bisher unbeachtet gebliebene unspezifische Begleiterkrankungen in der Rekonvaleszenz serumbehandelter Diphtheriepatienten gerichtet. Sie haben ein gehäuftes Auftreten von Angina, Pharyngitis, Bronchitis und Otitis media am 14. Tage nach Seruminjektion beobachtet und fassen diese als wahrscheinlich unspezifische, parallergische Begleitprozesse auf unter dem Einfluß der sich zu dieser Zeit ausbildenden Pferdeserumallergie.

Hingegen hat **Lahr** an 2362 Diphtheriefällen der Jahre 1920 bis 1936 in Frankfurt a. M. keine derartige Häufung der 354 Komplikationen um den 14. Tag feststellen können. Verfasserin betont, daß bei der Einfachheit der Auszählmethode wohl kaum methodische Unterschiede für die abweichenden Ergebnisse verantwortlich gemacht werden können und glaubt, dieses vielleicht durch Unterschiede in der Serumherstellung erklären zu müssen. Eine leichte Gipfelbildung ihrer Fälle um den 18. bis 25. Krankheitstag ist nach ihrer Ansicht deswegen nicht zu verwerten, da vor und nach dieser Zeit wegen Tod und Entlassung eine Verarmung an Fällen überhaupt eintritt.

Bei dem theoretischen und praktischen Interesse, das dieser Frage zukommt, sind weitere Feststellungen von anderer Seite notwendig, um Klarheit zu bringen. Für den verschiedenen Ausfall der Ergebnisse bei der Bearbeitung dürfte wohl auch der Umstand von Bedeutung sein, daß **Lahr** Diphtheriefälle aus 16 Jahren herangezogen hat, während **Lorenz** und **Hassmann** nur auf ihre aus den letzten 2 Jahren (1594 Fälle) zurückblicken, also ein geschlossenes Material aufweisen. Zudem haben **Lorenz** und **Hassmann** betont, daß sie dieses gehäufte Auftreten von Komplikationen besonders in den letzten Jahren beobachtet haben.

Ich habe 1029 Diphtheriefälle der Kinderklinik Danzig aus den letzten 3 Jahren 1934/36 auf das Auftreten von unspezifischen Nacherkrankungen hin näher untersucht. Sämtliche Fälle haben gereinigtes, eiweißarmes Pferdeserum (Behring, 500- und 1000-fach) erhalten. Darunter schieden 9 aus wegen Mischinfektion (Scharlach, Windpocken, Röteln) und 10 wegen interkurrenter anderer fieberhafter Erkrankungen (z. B. Tuberkulose, Pneumonie, Erysipel, Abscess usw.), die sich über längere Zeit erstreckten. Unter den verbliebenen 1010 Fällen wurden 286 mit Nacherkrankungen (28,32 %) ermittelt. Als solche galten Angina (lacunaris, follicularis), Pharyngitis, Bronchitis, Otitis und Drüsenschwellungen, welche Temperaturen über 38 ° verursachten. Die Ergebnisse sind zeichnerisch dargestellt.

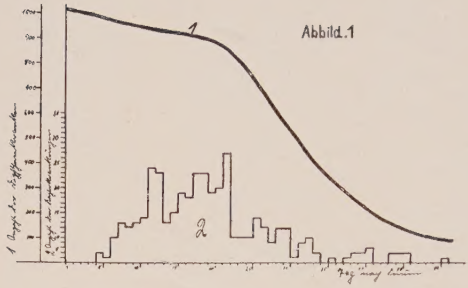


Abbildung 1 gibt die Anzahl der an den einzelnen Tagen nach erster Seruminjektion in der Klinik vorhandenen diphtheriekranken Kinder (1) und die Zahl der dabei aufgetretenen Nacherkrankungen (2) wieder. Bei ziemlich gleichbleibender Krankenzahl ist zwischen 11. u. 22. Tag nach Serumgabe eine Gipfelbildung für das Auftreten von Nacherkrankungen ersichtlich.

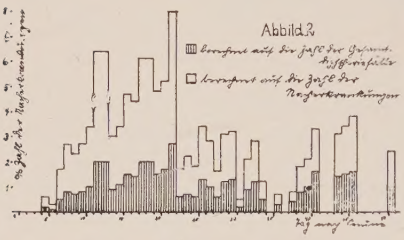
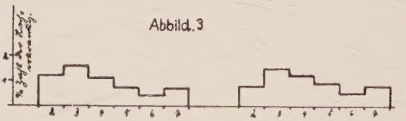
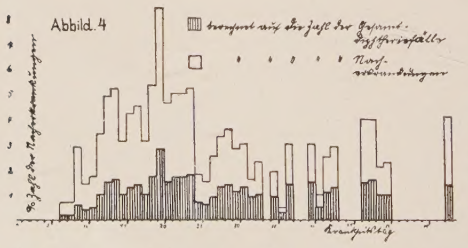


Abbildung 2 zeigt die prozentuale Häufigkeit des Auftretens der Erkrankungen an den einzelnen Tagen nach Serumgabe, bezogen auf die Zahl der jeweilig an diesem Tage anwesenden Diphtheriekranken, die unspezifisch nacherkrankten, bezw. der Gesamtdiphtheriefälle (schraffiert). Es zeigt sich, daß also tatsächlich auch eine prozentuale Häufigkeit für das Auftreten von Nacherkrankungen am 11. bis 22. Krankheitstag nach Serumgabe besteht. Eine derartige Feststellung wurde in keiner der erwähnten Arbeiten gemacht. Die Vermutung von **Lahr,** daß es sich also nur um einen Scheingipfel in dieser Zeit aus den angeführten Gründen handeln möge, ist damit an unserem Krankengut als irrig erwiesen. Schon aus Abbildg. 1 kann man erkennen, daß die Frequenz der Diphtheriekranken in den ersten 3 Wochen sich nicht wesentlich veränderte, während trotzdem die Häufigkeit der Nacherkrankungen rasch anwächst.

Die Beobachtung von **Lorenz** und **Hassmann,** daß nach diesem Gipfelpunkt kaum mehr Nacherkrankungen auftraten, konnte nicht gemacht werden. Auch nachher, in der 3. bis 8. Woche, traten noch solche auf, wenn auch in geringerer Anzahl. Die Prozentberechnungen sind in dieser Zeit wegen der geringen Zahl der noch anwesenden Kranken, auf welche sie bezogen sind, nicht mehr von dieser Richtigkeit, wie in den ersten 2 Wochen. Es ist aber auch noch aus einer wöchentlichen Durchschnittsberechnung (Abbildung 3) ein Zuwachs bis zur 2. Woche, dann Abnahme der Nacherkrankungen zu ersehen.



nach der 1. Serumgabe nach dem 1. Krankheitstag
(Prozentualer Durchschnitt der Nacherkrankungen in den einzelnen Wochen)



Beim Ausgehen vom Krankheitstag (Abbildung 4) anstatt vom Tage der Seruminjektion ergaben sich keine wesentlich anderen Verhältnisse, lediglich eine Verschiebung um Tage, was etwa dem Einweisungstag entspricht. Aus einer solchen Gegenüberstellung kann also die Frage, ob das Krankheitsgeschehen der Diphtherie oder die Serumgabe die häufigen Nacherkrankungen hier verursacht, nicht gelöst werden.

Eine Antwort auf diese Frage können nur Beobachtungen über Serum-unbehandelte Diphtherien und Serum-behandelte Nicht-Diphtheriekranke geben. Leider schaltet die erste Gruppe aus, da es allgemein als Kunstfehler gilt, Diphtheriekranken kein Serum zu verabreichen. Beobachtungen aus der zweiten Gruppe sind aber zu machen. Es sind dies meist Nicht-Diphtheriekranke, die Tetanus-, Meningo-, Pneumo-, Streptokokken-, Scharlach-, Ruhr- oder Diphtherie-Schutzserum erhalten haben. Beobachtungen über unspezifische Nacherkrankungen nach oder durch Serumgabe sind meines Wissens bei den Genannten nicht bekannt gegeben.

Um die Frage, welche Ursachen für diese Nacherkrankungen verantwortlich zu machen sind, zu klären, habe ich 156 Diphtherie-Bazillenträger aus dem gleichen Zeitraum an der Kinderklinik untersucht. Davon waren 61 Fälle wegen fieberhafter Krankheiten (z. B. Scharlach, Masern, Pneumonie usw.) für unseren Zweck unbrauchbar, weitere 21 Fälle schieden wegen zu kurz beobachteter Zeit aus, es verblieben 74.

Diese Fälle wurden in Gruppen gesondert, wie nachstehende Tabelle zeigt:

	ohne	mit Serum
Gesamtzahl	35	39
Nacherkrankungen	18	5
Ohne Nacherkrankungen	17	34
Unverwertbar wegen zu kurzen Aufenthalts .	10	11
Darunter Nacherkrankungen	0	0

Es wären also die nicht mit Serum behandelten Diphtherie-Bazillenträger etwa viermal häufiger nacherkrankt als die mit Seruminjektionen. Es möchte so scheinen, als ob Serum auch einen gewissen Schutz vor Nacherkrankungen gewähre und ferner, als ob diese den Diphtheriebazillen zugeschrieben werden müßten. Auch bei den Serum-behandelten Bazillenträgern treten Nacherkrankungen zur selben Zeit gehäuft auf wie bei den Diphtheriekranken. Diese Befunde sind überraschend und nicht ohne weiteres zu deuten. Da sowohl bei Diphtheriekranken wie bei nichtkranken Bazillenträgern um die gleiche Zeit gehäuft entzündliche Affektionen im Nasen-Rachenraum auftreten können, kann die Diphtherie-Erkrankung nicht die Vorbedingung dazu sein. Es kann nur angenommen werden, daß die Diphtherie-Bazilleninfektion überhaupt den Boden dafür vorbereitet. Die Inkubationszeit für derartige als unspezifisch imponierende Affektionen beträgt sonst nur wenige Tage, wenn wir voraussetzen, daß es sich um banale Hausinfektionen mit Grippe- und Angina-Erregern handelt. Die Inkubationszeit wäre dann durchschnittlich verlängert. Vielleicht darf man die Vermutung erwägen, daß eine Diphtherie-Infektion an und für sich den Boden vorbereitet, aber auch eine besondere, andersgeartete Disposition mit verlängerter Inkubation schafft. Man könnte an eine sogenannte parallergische Erscheinung denken. Es dürfte jedoch nicht erlaubt sein, aus diesem wenigen Beobachtungsgut an Bazillenträgern, das große Fehlerquellen in sich tragen kann, allzuweit gehende Schlüsse zu ziehen.

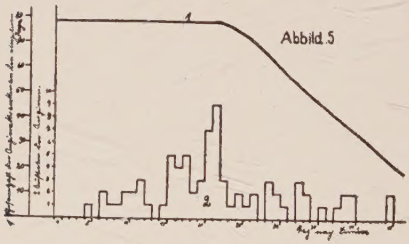
Wollte man die Annahme machen, daß der Diphtherie-Bazillus selbst in irgendeiner Weise auch für die Nacherkrankungen verantwortlich zu machen sei, dann könnte vielleicht je nach der Art der überstandenen Diphtherie, ob Rachen-, Nasen-

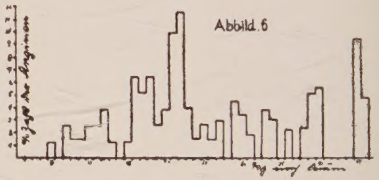
oder Kehlkopfdiphtherie, eine verschiedene Häufigkeit der verschiedenen Formen der Nacherkrankungen gefunden werden. Ich habe unser Krankengut daraufhin untersucht.

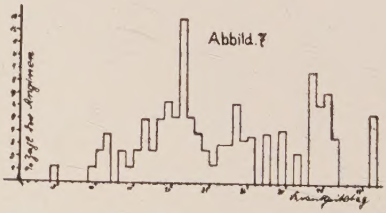
Unter den 1010 Diphtheriefällen befanden sich 52 einwandfreie reine Nasendiphtherien, worunter 10 Fälle, das sind ungefähr 20 %, nacherkrankten. Unter den verbleibenden 958 anderen Diphtherien, (Rachen-, Kehlkopf-, Nasendiphtherie mit anderer Diphtherie), traten 276 Nacherkrankungen, das sind ungefähr 29 %, auf. Darunter befanden sich 269 Nacherkrankungen nach Rachendiphtherie (bezw. Rachendiphtherie + Kehlkopf- oder + Nasendiphtherie.). Es ist also ein Unterschied in der Häufigkeit der Nacherkrankungen bei den genannten Diphtherielokalisationen vorhanden.

Ob freilich dabei die Lokalisation und damit die Diphtherie selbst oder die bei Nasendiphtherie im allgemeinen geringere Serumdosierung die Hauptrolle spielen, bleibt noch immer eine strittige Frage.

Ferner wurde untersucht, ob ein Unterschied hinsichtlich der Art der Nacherkrankungen zwischen reiner Nasendiphtherie und den anderen, meist Rachendiphtherien, bestanden hat. Als charakteristische Nacherkrankung sah ich die Angina in ihrer lacunären, follicularen und catarrhalischen Form an. Deswegen, und weil sie auch da, wo die Rachendiphtherie sich manifestiert, sich ebenfalls lokalisiert, wählte ich sie aus. Abbildung 5 zeigt die absolute Häufigkeit und Verteilung der einzelnen Anginen, Abbildung 6 die prozentuale Häufigkeit ihres Auftretens an den einzelnen Tagen nach Seruminjektion, Abbildung 7 nach dem Krankheitstag.







Auch hier besteht wieder eine Häufung um den 22. Tag. Insgesamt wurden 78 Anginen beobachtet, wovon 74, das sind 95 %, auf Rachendiphtherie entfielen. 4 Anginen, das sind 5 %, traten bei den übrigen Diphtherien, mit Ausnahme von Nasendiphtherie auf. Unter den 269 Nacherkrankungen nach Rachendiphtherie war die Häufigkeit des Auftretens von Anginen 27,5 %. Unter den 10 Nacherkrankungen nach Nasendiphtherie befand sich keine Angina. Es wären 2 bis 3 zu erwarten gewesen. Die kleinen Zahlen besagen allerdings nicht allzuviel, um daraus allgemeine Schlüsse ziehen zu dürfen.

Überblicken wir noch einmal die Ergebnisse der Untersuchungen:

Aus der Tatsache, daß auch Diphtherie Bazillenträger nacherkranken können und zwar mit gleichliegendem Gipfel und ohne Serum häufiger als mit Serum, daß bei Nasendiphtherien nur ein Fünftel gegenüber einem Drittel bei Rachendiphtherien nacherkrankt, und ferner, daß nach Nasendiphtherie niemals Angina aufgetreten ist, möchte ich mit aller Zurückhaltung die Vermutung äußern, daß bei der Entstehung unspezifischer Nacherkrankungen der Diphtheriebazillus selbst nicht unmaßgeblich beteiligt ist. Man kann dabei an durch den Diphtheriebazillus verursachte Schleimhautschädigungen denken, die zu grippalen Infekten disponieren. Man wird diese Nacherkrankungen wohl auch als immunbiologisches Problem betrachten müssen, etwa wie man dies bei der Tuberkulose, oder wie dies **Oeller** beim Typhus tut. Vielleicht spielen dabei Immunitätsschwankungen in der Rekonvalescenz von Diphtherie eine Rolle. Wie diese freilich im besonderen sich auswirken, entzieht sich unserer Kenntnis.

Die Frage, ob die Nacherkrankung als parallergische Erscheinung aufgefaßt werden darf, soll bei der Undefiniertheit, die dem Begriff der Parallergie noch anhängt, kurz angeschnitten werden. **Moro** und **Keller** prägten den Begriff der Parallergie. Sie beobachteten folgendes: Impft man vorher tuberkulin-negative Kinder (cutan oder intracutan) mit Kuhpockenlymphe, so tritt in Folge und Begleitung Vaccination nicht selten vorübergehend Tuberkulinempfindlichkeit ein, derart, daß sie eine Zeitlang sowohl intracutan als auch cutan auf Tuberkulin positiv reagieren. Dieses Phänomen stellt sich gesetzmäßig zu jener Zeit ein, wo der vaccinale Prozeß seinem Höhepunkt zustrebt, (Area reaktion) und sich die vaccinale Allergie zu entwickeln beginnt. Diese Reaktionsfähigkeit auf Tuberkulin bleibt mehrere Tage bis Wochen erhalten. **Moro** und **Keller** nehmen an, daß die neuerworbene Hautempfindlichkeit nicht etwa auf unmittelbare Einflüsse des Kuhpockenerregers zurückzuführen ist, sondern mit der Allergie-Entwicklung als solcher in Zusammenhang stehen dürfte. Sie definieren den Begriff der Parallergie folgendermaßen: Die Parallergie ist eine von der spezifischen Allergie inducierte Reaktions-Veränderung des Organismus gegenüber unspezifischen, d. h. von primären Allergen verschiedenen Reizstoffen belebter oder unbelebter Natur. Sie ist ein fakultativer Begleitzustand der Allergie, äußert sich meist als gesteigerte, seltener als herabgesetzte Entzündungsbereitschaft und pflegt vorübergehend am stärksten ausgeprägt zu sein während der Entwicklung und in den Zeiten von Schwankungen der Allergie, kann aber auch in ihrem stationären Stadium in Erscheinung treten.

Man könnte also die unspezifischen Nacherkrankungen, die im Verlauf von Diphtherie auftreten, auf eine erhöhte Entzündungsbereitschaft zurückführen. Sie wären dann im Sinne **Moros** und **Kellers** als parallergische Reaktion aufzufassen, was mir jedoch fraglich erscheint.

Der Begriff der Parallergie schließt in sich, daß sensibilisierendes und parallergische Erscheinung auslösendes Agens verschiedener Natur sind. Ich habe jedoch in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle bis zum Auftreten der unspezifischen Nacherkrankungen immer noch positive Diphtherieabstriche, und erst nach diesen negative Abstriche beobachtet. Diese Tatsache schließt logisch die Verwendung des Parallergiebegriffes für diese Nacherkrankungen aus. Man müßte weiter annehmen, daß in den Fällen, in welchen Nacherkrankungen aufgetreten sind, eine besondere Sensibilisierung

und Parallergie vorgelegen haben müßte und sollte deshalb fordern können, daß bei diesen die Tuberkulinproben, die im allgemeinen zwischen 2. bis 4. Woche angelegt wurden, besonders oft positiv gewesen seien. Dem ist aber nicht so. Sowohl bei den Diphtheriefällen, die nicht nacherkrankten, als bei denen mit Nacherkrankungen, war die Häufigkeit positiver Tuberkulinproben ein Viertel. — Eine gewisse 7-Tage-Periodizität, die **Meyerhofer** bei Allergie-Erscheinungen beschreibt, könnte man auch aus meinen Diagrammen für die Häufung der Nacherkrankungen herauslesen, besonders beim Ausgehen vom Krankheitstag. Wenn man also diese unspezifischen Nacherkrankungen in der Rekonvalescenz der Diphtherie und bei Diphtherie-Bazillenträgern nicht als parallergisch auffassen möchte, so vielleicht noch eher auf dem Boden einer spezifischen Diphtherie-Allergie, wie es **Siegl** tut.

Siegl verfolgt die Frage des spezifischen oder unspezifischen Ursprungs der Pseudoreaktion bei der Schickprobe an spontan geheilten Diphtherie-Kindern. Er beobachtete bei den meisten dieser Fälle (es handelt sich dabei vorwiegend um tuberkulin-negative Kinder), daß während der Rekonvalescenz eine Pseudoreaktion vorhanden war oder sich entwickelte. Durch den exakten Nachweis der Tuberkulin-Unempfindlichkeit bei diesen Diphtherie-Patienten war es möglich, bei diesen eine spezifische Genese dieser Reaktion, die hier durch Sensibilisierung infolge der durchgemachten Diphtherie-Erkrankung hervorgerufen wird, schon sehr wahrscheinlich zu machen. **Siegl** gelangt zu der Anschauung, daß die Pseudoreaktion bei der Schickprobe in ihrer Entstehungsursache nicht einheitlich ist und sowohl spezifisch erworben sein kann, also auf einen früheren Kontakt mit Diphtheriebazillen zurückzuführen ist, als auch durch unspezifische Momente verschiedener Art ausgelöst sein kann. Seine Annahme deckt sich mit der von **Schick,** indem er meint, daß Diphtherie-Rekonvalescenten wahrscheinlich spezifisch, tuberkulöse Individuen wahrscheinlich unspezifisch allergisiert seien.

Siegl hat jedoch keine Abhängigkeit des Auftretens der Sensibilisierung von der Lokalisation, wie ich es an unserm Krankengut nachweisen konnte, festgestellt. Auch eine Beziehung zwischen der Schwere der diphtherischen Erkrankungen und den Nacherkrankungen besteht seiner Meinung nach nicht. **Lorenz** und **Hassmann** stellten fest, daß Nacherkrankungen vornehmlich nach mittelschweren Diphtherien entstehen, was ich an unserm Krankengut bestätigt fand.

Es bestände also die Möglichkeit, wenn man die Nacherkrankungen in der Rekonvalescenz von Diphtherie nicht als parallergisch auffassen möchte, sie sich auf dem Boden einer spezifischen Diphtherie-Allergie entstanden zu denken.

Zusammenfassung.

Die mit Serum behandelten Diphtheriekranken der letzten 3 Jahre wurden auf das Auftreten unspezifischer Nacherkrankungen hin untersucht. Sie traten bei 1010 Diphtheriefällen in 28 % auf. Es zeigte sich eine deutliche Gipfelbildung zwischen dem 11. bis 22. Tag nach dem Tag der ersten Seruminjektion.

Dieselben Verhältnisse bestehen, wenn vom ersten Krankheitstag ausgegangen wurde.

Auch die Bazillenträger unter unserm Krankengut zeigten Nacherkrankungen, die serumbehandelten erkrankten weniger häufig als die ohne Serum.

Nacherkrankungen traten nach Rachendiphtherie in einem Drittel, nach Nasendiphtherie in einem Fünftel der Fälle auf.

Es ließ sich ein Unterschied in der Art der Nacherkrankungen feststellen. 95 % der Anginen entstanden nach Rachendiphtherie, 5 % nach den übrigen Diphtherien, nach Nasendiphtherie keine.

Es wird vermutet, daß die Einwirkung des Diphtherie-Bazillus selbst auf den Menschen eine Rolle bei der Entstehung unspezifischer Nacherkrankungen spielt.

Schriftenverzeichnis.

Lahr, H., Z. Kinderheilk. 58. 232 (1936)
Lorenz, E. und **Hassmann,** W., Klin. Wschr. 1936, 235
Oeller, H., Zeitschr. f. klin. Med., 94. 49 (1922), ibid. 95. 328 (1922)
Moro und **Keller,** Klin. Wschr. 1935
Siegl, W., Klin. Wschr. 1935
Keller, Z. Kinderheilk. 57. 591 (1935)

Lebenslauf der cand. med. Hedwig Gerbe.

Ich wurde am 12. Februar 1911 als Tochter des Installateurs Josef Gerbe und seiner Ehefrau Maria geb. Schemme zu Hüsten in Westfalen geboren.

Dort besuchte ich 8 Jahre die Volksschule, vom 17. bis 22. Lebensjahr die Deutsche Oberschule in Fredeburg in Westfalen und legte daselbst Ostern 1933 die Reifeprüfung ab.

Ich studierte an den Universitäten Marburg, München, Freiburg und an der Staatlichen Akademie für praktische Medizin zu Danzig. Nach dem 2. Semester legte ich an der Universität zu Marburg den naturwissenschaftlichen Teil, im fünften Semester in München den anatomisch-physiologischen Hauptteil der ärztlichen Vorprüfung ab.

Nachdem ich im Sommersemester 1936 und im Wintersemester 1936/37 in Danzig studierte und dort die vorliegende Arbeit angefertigt habe, beabsichtige ich, mich in München dem Staatsexamen zu unterziehen.

Herrn Prof. Dr. Adam möchte ich für die Anregung zu der Arbeit und für seine freundliche Unterstützung meinen Dank aussprechen.